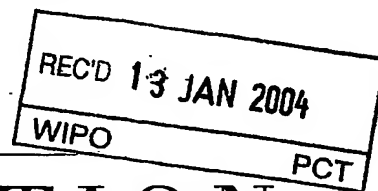


Rec'd PCT/PTO 20 APR 2005  
EPO 03/13340

# BREVET D'INVENTION

**CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 13 OCT. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

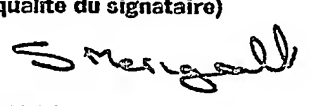

DB 540 W / 260899

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE <b>69 INPI LYON</b> LIEU N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>25 OCT. 2002</b>		<b>11</b> <b>NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b> BAYER CROPS SCIENCE S.A. Service des brevets et Licences 14-20 rue Pierre Baizet BP9163 69263 LYON Cedex 09	
Vos références pour ce dossier (facultatif) BCS 02-4003			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2</b> <b>NATURE DE LA DEMANDE</b>		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date ____/____/____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date ____/____/____	
<b>3</b> <b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Nouveau procédé de préparation d'un intermédiaire de synthèse de pesticide			
<b>4</b> <b>DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5</b> <b>DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		BAYER CROPS SCIENCE S.A.	
Prénoms			
Forme juridique		SA	
N° SIREN		. . . . .	
Code APE-NAF		. . . . .	
Adresse	Rue	55 avenue René Cassin	
	Code postal et ville	69009 LYON	
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		33.4.72.85.22.89	
N° de télécopie (facultatif)		33.4.72.85.28.43	
Adresse électronique (facultatif)			



BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE <b>23 OCT 2002</b> LIEU <b>69 INPI LYON</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0213392</b>		DB 540 W / 260899	
Vos références pour ce dossier : (facultatif)		BCS 02-4003	
<b>6</b> MANDATAIRE			
Nom		MÉRIGEAULT	
Prénom		Shona	
Cabinet ou Société		BAYER CROPSCIENCE S.A.	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	14-20 rue Pierre Baizet BP 9163	
	Code postal et ville	69263	LYON cedex 09
N° de téléphone (facultatif)		33.4.72.85.22.89	
N° de télécopie (facultatif)		33.4.72.85.28.43	
Adresse électronique (facultatif)		shona.merigeault@bayercropscience.com	
<b>7</b> INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
<b>8</b> RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
<b>9</b> RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suites», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>10</b> SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)   Shona MERIGEAULT		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI  	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

Nouveau procédé de préparation d'un intermédiaire de synthèse de pesticide

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation d'une 2,6-  
5 dihalogeno-para-trifluoromethylaniline à partir de la para-trifluoromethylaniline.

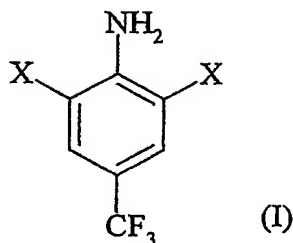
De nombreuses études ont déjà été menées dans le but de mettre au point des  
procédés de préparation de 2,6-dihalogeno-para-trifluoromethylanilines. La demande  
de brevet WO 00/35851 décrit un procédé de préparation d'une 2,6-dihalogeno-para-  
trifluoromethylaniline à partir d'un trihalogeno-para-trifluoromethylbenzène, à une  
10 température comprise entre 130 et 350°C dans un solvant de préférence polaire.  
L'utilisation de la para-trifluoromethylaniline pour la préparation de la 2,6-  
dihalogeno-para-trifluoromethylaniline n'apparaît pas dans cette demande de brevet.

Les demandes de brevet FR2810665 et WO 01/64623 décrivent un procédé  
de préparation de la 2,6-dichloro-para-trifluoromethylaniline par chloration d'anilines  
15 précurseurs en milieu fluorhydrique. Le composé précurseur est le fluorure de  
trifluoromethylphenylcarbamoyl. L'utilisation de la para-trifluoromethylaniline pour  
préparer la 2,6-dihalogeno-para-trifluoromethylaniline n'est pas mentionnée.

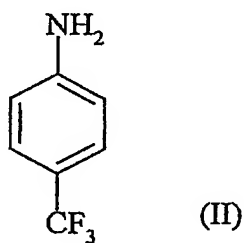
Néanmoins, ces procédés conduisent à la formation d'impuretés, tels que des  
composés lourds polychlorés ou des polycondensats, qui rendent impossible  
20 l'utilisation de la 2,6-dihalogeno-para-trifluoromethylaniline dans la suite de la  
préparation de composés pesticides de type phénylpyrazole, sans qu'elle n'ait subi  
une étape de purification préalable. Cette étape de purification constitue un  
inconvenient majeur lorsqu'il s'agit de préparer de la 2,6-dichloro-para-  
trifluoromethylaniline à l'échelle industrielle, notamment pour la production de  
25 pesticides de type phénylpyrazole.

Il a maintenant été découvert de manière toute à fait surprenante que le  
procédé de préparation de la 2,6-dihalogeno-para-trifluoromethylaniline selon la  
présente invention conduisait à un composé suffisamment pur pour être directement  
utilisé dans la suite du procédé de production de composés pesticides de type  
30 phénylpyrazole.

La présente invention a donc pour objet un procédé de préparation de composé de formule générale (I) :



10 dans laquelle X représente un atome d'halogène;  
par réaction de la para-trifluoromethylaniline de formule (II) :



avec un dihalogène  $X_2$ ;

15 les deux composés étant introduits simultanément dans le solvant, à une température allant de 100 à 300°C et dans un ratio molaire dihalogène / composé (II) allant de 1,9 à 2,5.

20 Dans le cadre de la présente invention, X représente un atome d'halogène. X peut être un atome de chlore, un atome de brome, un atome d'iode ou un atome de fluor.

25 Le composé de formule générale (I) préférentiellement préparé grâce au procédé selon la présente invention est la 2,6-dichloro-para-trifluoromethylaniline, particulièrement utile dans la synthèse du fipronil, composé insecticide de type phénylpyrazole.

Le solvant utilisé lors de la préparation du composé de formule générale (I) selon la présente invention sera préférentiellement un solvant polaire aprotique. Un solvant polaire aprotique préféré pourra être un solvant chloré aromatique tel que le

monochlorobenzène ou un solvant chloré aliphatique tel que le dichloroéthane. De manière toute à fait préférée, on choisira comme solvant le monochlorobenzène.

Le ratio molaire dihalogène / composé (II) est choisi comme allant de 1,9 à 2,5 lors de la préparation de la 2,6-dihalogéno-para-trifluoromethylaniline selon la présente invention. De manière préférée, le ratio molaire dihalogène / composé (II) est choisi comme allant de 2 à 2,05.

La température du milieu réactionnel selon la présente invention est choisie comme allant de 100 à 300°C. De manière préférée, la température du milieu réactionnel est choisie comme allant de 100 à 130°C. De manière toute à fait préférée, la température du milieu réactionnel est choisie comme allant de 105°C à 115°C.

De manière toute à fait préférée, le procédé selon la présente invention consiste à préparer la 2,6-dichloro-para-trifluoromethylaniline en introduisant simultanément la para-trifluoromethylaniline et le  $\text{Cl}_2$  dans le monochlorobenzène, dans un ratio molaire  $\text{Cl}_2$  / para-trifluoromethylaniline compris entre 1,85 et 2,05 à une température allant de 105 à 115°C.

Le procédé selon la présente invention pourra être réalisé suivant des techniques générales connues de l'homme du métier. Ainsi, le procédé selon la présente invention pourra être réalisé dans un réacteur double enveloppe muni d'un dispositif d'agitation et surmonté d'un réfrigérant à reflux maintenu à une température inférieure ou égale à -10°C. L'halogène nécessaire à la réaction sera introduit par plongeur arrivant sous l'agitation. L'agitateur préférentiellement utilisé permettra d'assurer un micromélange optimum des réactifs. Ceci pourra être réalisé par un agitateur de type Impeller ou par tout autre agitateur bien connu de l'homme du métier.

Lors de la réaction selon la présente invention, de l'acide chlorhydrique sous forme gazeuse est produit. Celui-ci est ensuite généralement absorbé par un piège à soude. La para-trifluoromethylaniline réagissant instantanément au contact de l'acide chlorhydrique pour former le chlorhydrate de para-trifluoromethylaniline, l'alimentation du réacteur en para-trifluoromethylaniline sera préférentiellement effectuée par plongeur afin d'éviter les bouchages.

Lors de l'introduction des réactifs, une tendance marquée au moussage est parfois observée. Cela peut généralement être évité par la diminution du débit d'introduction des réactifs. Néanmoins, afin d'éviter l'accumulation de mousses,

celles-ci doivent être reprises par le liquide. Une parade est donc généralement d'augmenter la vitesse d'agitation.

Le produit obtenu grâce au procédé selon la présente invention (2,6-dihalogeno-para-trifluoromethylaniline) possède un degré de pureté suffisant pour être réutilisé directement dans la synthèse des composés pesticides de type phénylpyrazole. Il est généralement considéré que le degré de pureté doit être au minimum de 96% pour que le produit puisse être utilisé dans la suite d'un procédé de préparation.

La 2,6-dihalogeno-para-trifluoromethylaniline obtenue peut également être isolée, notamment afin d'être stockée, par distillation du solvant selon des techniques connues de l'homme du métier.

L'exemple de préparation de composés qui suit est mentionné dans le but d'illustrer l'invention mais ne doit en aucun cas être considéré comme limitatif de celle-ci.

#### **Préparation de 2,6-dichloro-para-trifluoromethylaniline à 98%**

Dans un réacteur à double-enveloppe de 20m<sup>3</sup> inerté à l'azote, on charge 12140kg de monochlorobenzène pur. Le pied de solvant est ensuite porté à 110°C par chauffage de la double enveloppe.

On alimente ensuite le réacteur en une solution de para-trifluoromethylaniline à 70% dans le monochlorobenzène au débit de 792kg/h pendant 6h30, ainsi qu'en Cl<sub>2</sub> au débit de 488kg/h. La température est maintenue à 110°C par refroidissement de la double enveloppe.

Une fois l'alimentation terminée, on contrôle la teneur résiduelle en para-trifluoromethylaniline ou en dérivé monochloré. S'il reste de l'un de ces composés, il convient alors d'ajuster la quantité de chlore pour consommer le produit résiduel.

En fin de réaction, le monochlorobenzène est distillé par mise sous vide progressive du réacteur à travers une colonne de distillation. Après désolvatation, la 2,6-dichloro-para-trifluoromethylaniline est refroidie à 60°C avant vidange du réacteur vers le bac de stockage.

Le produit obtenu suivant le procédé décrit précédemment a été analysé. Les résultats fournis dans le tableau ci-dessous correspondent à la moyenne des résultats d'analyse du produit obtenus sur une période de un an :

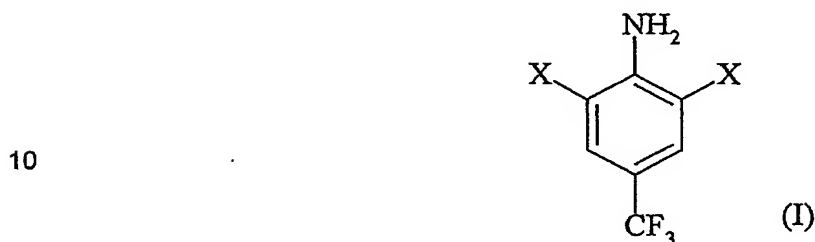
Titre en DCpTFMA (hors solvant)	Titre en p-TFMA (hors solvant)	Titre en monochloro-para-trifluoromethylaniline
98,1%	0,05%	0,09%

5 Ces résultats montrent donc que la 2,6-dichloro-para-trifluoromethylaniline obtenue par le procédé selon la présente invention est pure à plus de 98%, que le rendement de la réaction est très bon puisqu'il ne reste que 0,05% de réactif (p-TFMA) et que seul 0,09% de la monochloro-para-trifluoromethylaniline n'a pas été transformée en 2,6-dichloro-para-trifluoromethylaniline.

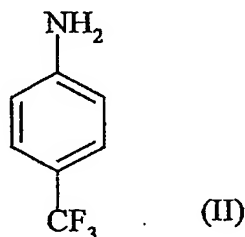


# REVENDICATIONS

- 5 1. Procédé de préparation de composé de formule générale (I) :



- dans laquelle X représente un atome d'halogène;  
15 par réaction de la para-trifluoromethylaniline de formule (II) :



- avec un dihalogène  $X_2$ ;  
les deux composés étant introduits simultanément dans le solvant, dans un ratio  
molaire dihalogène / composé (II) allant de 1,9 à 2,5 et à une température allant de  
20 100 à 300°C.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé 1 est la  
dichloro-para-trifluoromethylaniline.
- 25 3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le solvant utilisé  
est un solvant polaire aprotique.
4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le solvant utilisé est un  
solvant chloré aliphatique.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le solvant utilisé est le dichloroéthane.
6. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le solvant utilisé est un solvant chloré aromatique.
7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le solvant utilisé est le monochlorobenzène.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que les réactifs sont introduits dans un ratio molaire dihalogène / composé (II) allant de 2 à 2,05.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la température du milieu réactionnel est choisie comme allant de 100 à 130°C.
10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que la température du milieu réactionnel est choisie comme allant de 105 à 115°C.
11. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que les réactifs sont introduits dans le monochlorobenzène, dans un ratio molaire dichloro / composé (II) allant de 1,85 à 2,05, à une température allant de 105 à 115°C.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235\*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BCS 02-4003	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 13392	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Nouveau procédé de préparation d'un intermédiaire de synthèse de pesticide			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> BAYER CROPS SCIENCE S.A.			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		BUATHIER	
Prénoms		Bernard	
Adresse	Rue	22 chemin des Charlottes	
	Code postal et ville	69450	SAINT CYR AU MONT D'OR
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LE ROY	
Prénoms		Pierre	
Adresse	Rue	21 rue de la Bannière	
	Code postal et ville	69003	LYON
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) 25 OCTOBRE 2002 Shona MÉRIGEAULT 			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.